



© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-006.446.8-036.11-036.8 : 575.174.2

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-77-87

М. Л. Никонорова*, Л. К. Кац

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

АССОЦИАЦИЯ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *RUNX1* С ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ (МЕТА-АНАЛИЗ)

Поступила в редакцию 19.07.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

Резюме

В статье обобщены данные систематического обзора научных публикаций по острому миелоидному лейкозу за последние 10 лет.

Цель. Провести мета-анализ данных, опубликованных в открытой печати, для исследования характера ассоциации мутаций в гене *RUNX1* с исходом острого миелоидного лейкоза.

Методы и материалы. Поиск публикаций проведен на библиотечных платформах eLibrary.ru, Google Академия, PubMed, Web of Science согласно критериям PRISMA 2020. Отбор исследований проводился с помощью онлайн-программы Rayyan. Мета-анализ выполнялся на основе прикладного пакета RStudio. Основные характеристики в исследованиях отражались общей выживаемостью, выживаемостью без заболеваний, отношением рисков и оценивались стандартизированным размером эффекта. Величина эффекта основывалась на разнице между показателями наблюдаемых пациентов и пациентов с мутациями в гене *RUNX1*. Фильтрация выбросов проводилась на основе объединенного доверительного интервала. Предвзятость публикаций оценивалась визуально и количественно.

Результаты. При поиске выявлено 579 публикаций, 10 включены в мета-анализ, общая выборка составила 2733 пациентов. Результаты статистических тестов по Q-критерию Кохрена (p -значение $< 0,0001$) и критерию Хиггенса – Томпсона (92 %) говорят о высокой гетерогенности включенных публикаций. Дисперсия гетерогенности вместе с 95 %ДИ (0,177; 1,528) подтверждает неоднородность результатов исследований. Объединенный 95 %ДИ (–0,47; 2,90) не позволяет утверждать, что мутации в гене *RUNX1* всегда приводят к неблагоприятному прогнозу. Регрессионный тест Эггера (p -значение $> 0,098$) показал отсутствие предвзятости публикаций.

Выводы. Результаты исследования выявили статистическую связь влияния мутаций гена *RUNX1* на исход заболевания.

Ключевые слова: мета-анализ, острый миелоидный лейкоз, мутации *RUNX1*, прогноз

Для цитирования: Никонорова М. Л., Кац Л. К. Ассоциация мутации в гене *RUNX1* с исходом заболевания при остром миелоидном лейкозе (мета-анализ). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023;30(2):77–87. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-77-87.

* Автор для связи: Маргарита Леонидовна Никонорова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nikonorovaml@pspgmu.ru.

Margarita L. Nikonorova*, Leonid K. Kats

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ASSOCIATION OF A MUTATION IN THE *RUNX1* GENE WITH THE OUTCOME OF THE DISEASE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA (META-ANALYSIS)

Received 19.07.2023; accepted 13.09.2023

Summary

The article summarizes the data of a systematic review of scientific publications on acute myeloid leukemia over the past 10 years.

The **objective** was to conduct a meta-analysis of the data published in the open press to investigate the nature of the association of mutations in the *RUNX1* gene with the outcome of acute myeloid leukemia.

Methods and materials. The search for publications was carried on library platforms eLibrary.ru, Google Academy, PubMed, Web of Science according to the criteria PRISMA 2020. The selection of studies was carried out using the Rayyan online program. The meta-analysis was performed on the basis of the RStudio application package. The main characteristics in the studies were reflected in overall survival, relapse-free survival, hazard ratio and were assessed by a standardized effect size. The magnitude of the effect was based on the difference between the observed patients and patients with mutations in the *RUNX1* gene. The outliers filtering based on the combines confidence interval. The bias of publications was assessed visually and quantitatively.

Results. The search identified 579 publications, 10 were included in the meta-analysis, the total sample was 2733 patients. The results of statistical tests on the Cochran Q-test (p -value < 0.0001) and the Higgens – Thompson test (92 %) indicate a high heterogeneity of the included publications. The variance of heterogeneity together with the 95 % CI (0.177; 1.528) indicates the heterogeneity of the research results. The combined 95 % CI (0.47; 2.90) does not suggest that mutations in the *RUNX1* gene always lead to a poor prognosis. Egger's regression test (p -value > 0.098) showed no publication bias.

Conclusion. The results of the study revealed a statistical relationships between the influence of mutations in the *RUNX1* gene and the outcome of the disease.

Keywords: meta-analysis, acute myeloid leukemia, *RUNX1* mutations, prognosis

For citation: Nikonorova M. L., Kats L. K. Association of a mutation in the *RUNX1* gene with the outcome of the disease in acute myeloid leukemia (meta-analysis). The Scientific Notes of Pavlov University. 2023;30(2):77 – 87. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-77-87.

* **Corresponding author:** Margarita L. Nikonorova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: nikonorovaml@1spbgmu.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) возникает в результате накопления аномальных бластов в костном мозге. Эти клетки препятствуют нормальному кроветворению, могут проникать в периферическую кровь, в спинномозговую жидкость и легкие. ОМЛ может иметь разные механизмы развития и возникать в результате накопления мутаций. ОМЛ чаще всего диагностируется среди людей в возрасте 65 – 74 лет. Заболеваемость ОМЛ в среднем составляет 3 – 5 человека на 100 тыс. населения в год. Средний возраст на момент постановки диагноза – 68 лет, уровень общей 5-летней выживаемости – 26,6 %. Процент 5-летней общей выживаемости (overall survival, далее используем сокращение – OS) выше у мужчин (26,8 %), чем у женщин. Авторы Z. Tuo et al. (2002) в своей статье [1] показали, что среди 200 пациентов с ОМЛ у 19 пациентов наблюдались мутации в гене *RUNX1*, что составляет 9,5 %, то есть самую высокую частоту среди всех пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ген *RUNX1* характеризуется относительно редкой мутационной изменчивостью. Авторы J. Yu. et al. (2020) [2] считают, что 10 – 15 % случаев ОМЛ связаны именно с мутациями в гене *RUNX1*. Такие мутации могут привести к патологическим последствиям и иметь прогностическую значимость. Для лечения ОМЛ прогностическая оценка имеет решающее значение, поскольку терапия может быть скорректирована на основе точной оценки результата. Частота мутации в гене *RUNX1* относительно низкая (от 5 % до 16 %), что затрудняет определение ее реального влияния на клинический исход. Объединенные коэффициенты риска в положительном случае нахождения мутаций в гене *RUNX1* [3] составили: для OS – 1,55 при 95 % доверительном интервале (далее 95 % ДИ) равном (1,11; 2,15) и p -значении = 0,010, для выживаемости без заболеваний (relapse-free survival – RFS) 1,76 при 95 % ДИ: (1,24; 2,52) и p -значении = 0,002. В преды-

дущих исследованиях было обнаружено, что мутации в гене *RUNX1* связаны с неблагоприятным прогнозом исхода заболевания. Эти результаты подтверждают предположение о том, что *RUNX1* играет важную роль в изменении клинического исхода пациентов с ОМЛ. Авторами J. L. Tang et al. (2018) [4] были выявлены 63 вида мутаций в гене *RUNX1*, которые тесно ассоциированы с мужским полом и пожилым возрастом пациентов. В исследовании P. A. Greif et al. (2012) [5] пациенты с ОМЛ и с мутациями в гене *RUNX1* имели относительно низкую частоту полной ремиссии (30 % против 73 % при p -значении = 0,010), сравнительно короткую RFS (3-летняя RFS – 0 % против 30,4 %; p -значение = 0,002) и OS (3-летняя OS 0 % против 34,4 %; p -значение $< 0,001$). Однако в исследовании авторов V. I. Gaidzik et al. (2011) [6] не было обнаружено значительного влияния мутаций на OS (p -значение = 0,051), хотя для RFS мутации оказывали влияние, p -значение = 0,022 (p -значение $< 0,050$).

Учитывая важное прогностическое значение молекулярных событий при ОМЛ, Европейское сообщество (The European Leadership Network – ELN) в 2017 г. пересмотрело классификацию ОМЛ, добавив мутации в гене *RUNX1* к ранее идентифицированным категориям молекулярного риска [7]. В классификацию ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) в 2016 г. была добавлена категория «ОМЛ с генетическими мутациями» (AML with gene mutations), включающая такой вариант заболевания, как ОМЛ с мутацией *RUNX1* (предварительная категория). Включение данной мутации в классификацию ВОЗ обусловлено ее частым выявлением у больных с ОМЛ и доказанной прогностической значимостью неблагоприятного прогноза [8].

Цель исследования – провести мета-анализ данных, опубликованных в открытой печати, для исследования характера ассоциации мутаций в гене *RUNX1* с исходом острого миелоидного



Рис. 1. Поток-диаграмма PRISMA

Fig. 1. PRISMA flow diagram template

лейкоза. Оценить эффективность прогноза выживаемости пациентов на основе обобщенных данных систематического обзора.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В 2020 г. были обновлены требования к проведению систематического обзора и представлению его результатов. Подробное описание обновленной методологии систематического обзора представлено в протоколе PRISMA 2020 (PRISMA – The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Данное руководство определяет алгоритм создания систематического обзора в соответствии с чек-листом, который содержит 27 контрольных пунктов с подробным описанием и примерами учета как при создании обзора, так и при проведении его качественной оценки [9].

Систематический обзор результатов исследований был проведен согласно критериям PRISMA

2020 [10, 11] на библиотечных платформах и в базах данных eLibrary.ru (n = 305), Google Академия (n = 104), PubMed (n = 29), Web of Science (n = 141, количество журналов – 143). Условия поиска публикаций: поисковый запрос: *RUNX1*, мутации и *RUNX1*, ОМЛ и *RUNX1*, *RUNX1* и выживаемость, mutations, AML. Глубина поиска составила 10 лет (2013 – 2023 гг.). Полученные результаты сведены в адаптированную потоковую диаграмму (рис. 1).

Общее количество проанализированных литературных источников составило 579, из них 270 зарубежных и 309 отечественных публикаций. Для детального полнотекстового ознакомления был отобран 21 источник. Дальнейший анализ проводился в четком соответствии с критериями включения работ в мета-анализ: диагноз вовлеченных пациентов ОМЛ, наличие мутаций в гене *RUNX1*. На возраст пациентов не накладывались ограничения, по возможности выявлялась общая выживаемость.

Основные характеристики исследований
Main characteristics of the studies

№ пп	Авторы	Год	Место проведения	N пациентов/ мутаций	Возраст пациентов			Показатель выживаемости					p-значение	Лет
					диапазон	медиана	среднее	OS	HR	RFS	XI2	без мутаций OS		
1	Е. В. Белоцерковская и др. [12]	2021	Россия	56/6	18 – 76	46		0,303				0,457	0,0004	5
2	А. И. Кашлакова и др. [8]	2020	Россия	90/52 76 пациент 14 пациент	<60 >60			0,200					0,004	3
3	К. Н. Metzeler et al. [13]	2016	Германия	664/100	18 – 60 60 – 86	57			2,22 1,42			0,534	0,001	3
4	N. Jahn et al. [14]	2022	Германия	475/53	18 – 60	47,9			1,32 0,83 (EFS)				0,14	
5	T. Herold et al. [15]	2014	Германия	16/3	43 – 80					0,87			0,020	
6	K. Sakamoto et al. [16]	2019	Япония	100/21	5 – 13		9,1 ± 4,0	0,917					<0,05 <0,010	3
7	Z. Cheng et al. [17]	2018	США	46/11	18 – 88	58					3,779		0,052	
8	J. Yu et al. [18]	2020	Китай	183/27 152/17	16 – 87 16 – 59	46					1,049 (EFS)		0,31	
9	S. Venugopal et al. [19]	2020	США	31/8 907/137	60 – 87 21 – 92	68		0,556 0,640 0,54			0,33		0,48 0,61 0,12	2
10	J. Liu et al. [20]	2022	Китай	35/10	18 – 71				1,48				0,44	

Критерии исключения работ: тезисы не соответствуют основной цели данного обзора, исследования на животных. Критерии исключения публикаций (отмечено символом *): клинические рекомендации, отсутствует четкое распределение данных, статистическая обработка данных в исследовании не соответствует критериям включения в мета-анализ, материалы конференций и конгрессов, мутации в других генах. Отбор текстов материалов и отслеживание дублирующихся публикаций проводилось с помощью онлайн программы Rayyan.

В систематическом обзоре используются научные подходы, ограничивающие возможность ошибок при отборе, критической оценке и обобщении всех исследований по определенной клинической проблеме. Мета-анализ — разновидность систематического обзора, в котором применяются статистические методы: объединяются данные, полученные в отдельных исследованиях, вычисляется общий количественный результат, приравняемый к результату единого исследования.

Проведенный мета-анализ основан на клинических наблюдательных (обсервационных) исследованиях. Для получения данных использовалась обобщенная информация. Мета-анализ выполнялся на основе прикладного пакета RStudio 2022.07.00 + 548 с открытым исходным кодом.

Исследования, выбранные для дальнейшего анализа ($n = 10$), охватывают 2733 пациента. Основные характеристики исследований, включенных в мета-анализ, представлены в таблице. В таблице отражены показатели OS и RFS или OS и выживаемость без событий (event-free survival — EFS), в некоторых публикациях оценивалось отношение рисков (hazard ratio — HR). Следует отметить, что в более широком смысле HR эквивалентно шансу того, что у пациентов с мутацией в гене *RUNX1* событие наступит раньше, чем у пациентов, не имеющих мутаций в этом гене. Вероятность того, что событие наступит раньше, можно рассчитать из показателя HR по формуле: $p = HR / (1 + HR)$. Таким образом, при $HR = 2,22$ пациенты, имеющие мутации в гене *RUNX1*, имеют более высокие шансы (на 69 %) раннего наступления неблагоприятного исхода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью всех исследований, представленных в данном мета-анализе, является определенный методический подход, в соответствии с которым оцениваются статистические различия между наблюдаемыми пациентами и пациентами, имеющими мутации в гене *RUNX1*. Для описания и оценки наблюдаемого эффекта, влияния наличия мутаций на исход заболевания пациентов, построены статистические модели с фиксированными и случайными эффектами. Полученное значение 95 % ДИ (0,724; 0,947) стандартизированного размера эффекта (Standardized Mean Difference —

$SMD = 0,835$) для модели с фиксированными эффектами пересекается с 95 % ДИ (0,745; 1,687) модели со случайными эффектами ($SMD = 1,216$). В обеих моделях 95 % ДИ SMD не включают неинформативное значение, равное «0», следовательно, являются статистически значимыми на уровне доверия 95 %. SMD положительно (>0), то есть в построенных моделях экспериментальная группа (с мутациями в гене *RUNX1*) имеет более высокую разницу средних значений, чем контрольная группа (без мутаций в гене *RUNX1*). В соответствии с вербальными шкалами интерпретации стандартизированного размера эффекта по Коуэну [21], SMD для модели со случайным эффектом имеет большое значение, разница между группами очень очевидна. Для модели с фиксированным эффектом SMD — среднее, но даже небольшое и клинически незначительное различие между группами может быть статистически значимым.

В мета-анализе важное значение имеет статистическая гетерогенность результатов включенных публикаций [22]. Оценка будет информативна как в случае отсутствия существенной гетерогенности, так и при высокой степени гетерогенности. Гетерогенность позволяет выяснить, какая доля ожидаемой общей вариации результатов исследований является истинной, не зависящей от случайной ошибки. В мета-анализе гетерогенность обычно оценивается с помощью Q-теста Кокрена ($Q = 118,93$), который позволяет отличить ошибку выборки исследований от фактической неоднородности между исследованиями, и непосредственно основанной на нем I^2 -статистики. I^2 — критерий ($I^2 = 92,4$ % (95 % ДИ: (88,2 %; 92,5 %)) — статистика Хиггинса и Томпсона, указывает % гетерогенности, обусловленный ошибкой, не связанной с размером выборки. В данном случае получена высокая гетерогенность, следовательно, для дальнейшего анализа подходит модель со случайными эффектами. Выбранная модель предполагает, что существует не только один истинный размер эффекта, но и распределение истинных размеров эффекта, что дает возможность оценить среднее распределение истинных эффектов. Для истинного взвешенного эффекта (взвешенного по вероятностям возможных значений) рассчитываются дисперсия гетерогенности, которая равна $\tau^2 = 0,475$; 95 % ДИ: (0,177; 1,528), и стандартное отклонение гетерогенности $\tau = 0,682$; 95 % ДИ: (0,420; 1,236). Поскольку 95 % ДИ для τ^2 не содержит нуля, то можно отметить, что существует некая неоднородность между исследованиями и вариабельность неоднородности отображается стандартным отклонением τ . Наблюдаемый эффект каждого исследования отличается от истинного эффекта на величину ошибки. Вес каждого включенного в мета-анализ исследования прямо пропорционален количеству пациентов в исследовании и обратно пропорционален квадрату стандартного отклонения (σ) наблюдаемого

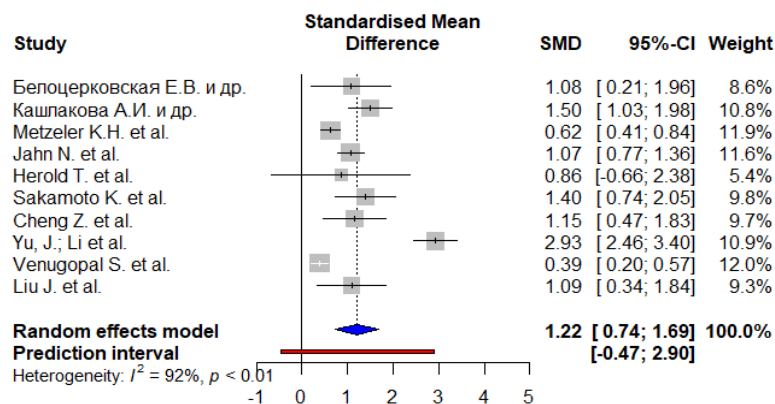


Рис. 2. Форест – диаграмма включенных исследований

Fig. 2. Forest Plot of the included studies

эффекта в исследовании. Полученное p -значение $< 0,0001$ для Q -теста Кохрена подтверждает, что гетерогенность является высоко значимой. Можно предположить, что часть различий обусловлена разнородностью между исследованиями, связанной с конкретными характеристиками дизайна исследований.

Построенный Forest Plot (форест – диаграмма) содержит данные о размерах эффекта каждой статьи, включенной в мета-анализ (рис. 2). Вертикальная опорная линия отображает нулевой эффект. Серым квадратом обозначается размер веса исследования при формировании результатов, а горизонтальной линией – 95 % ДИ. Синий ромб показывает суммарное значение эффекта. Можно отметить, что практически все ДИ находятся на положительной стороне от нуля и отражают статистически значимый положительный эффект. ДИ, включающий ноль, показывает эффект, который не является статистически значимым на уровне доверия 95 %. Красным цветом выделен интервал прогнозирования. Точечными оценками и их 95 % ДИ показаны полученные оценки размеров эффекта в исследованиях. Величина совокупного эффекта вместе с ДИ, рассчитанная в мета-анализе, позволяет сделать вывод о влиянии выборок. Степень неоднородности исследований и объединенные данные считаются убедительными: в 92 % случаев мутации в гене *RUNX1* приводят к изменению состояния пациента, но это ничего не говорит о диапазоне распространенности. 95 % ДИ «накладываются» друг на друга (p -значение $< 0,01$), следовательно, имеются статистически достоверные различия размеров эффектов. Гетерогенность визуально оценивается по степени взаимного перекрытия доверительных интервалов всех включенных исследований (рис. 2). Пороговые значения низкой, умеренной и высокой гетерогенности исследований эмпирически установлены на уровнях 25 %, 50 % и 75 % соответственно.

На рис. 2 видим 95 % ДИ, включающий значение «0» (95 % ПИ: $(-0,66; 2,38)$), можно отметить, что результат Т. Herold et al. (2014) [15] является статисти-

чески незначимым, нет выраженной разницы между благоприятным и неблагоприятным прогнозом для пациентов с мутацией *RUNX1*. Различия, наблюдаемые в исследованиях остальных авторов, не содержат нулевое значение в 95 % ДИ. Такие различия являются статистически значимыми и говорят о присутствии эффекта (вертикальная линия – отношение шансов OR = 1, ES = 0) на уровне значимости $\alpha = 0,05$. Авторы в своих статьях показали влияние мутации *RUNX1* на неблагоприятный прогноз по OS пациентов.

Вычисленный интервал прогнозирования (95 % ПИ: $-0,47; 2,90$) включает значение «0», поэтому с большой вероятностью возможно получить различные эффекты при последующих исследованиях. ДИ довольно широк, поэтому возможны очень высокие эффекты.

Для фильтрации выбросов можно использовать объединенный ДИ (95 % ДИ: $0,74; 1,69$). Построим гистограмму, отражающую ширину ДИ SMD каждого автора по оси Y (0Y) и нижнюю границу интервала прогнозирования по оси X (0X). Если исследование имеет низкую стандартную ошибку и отклоняется от объединенного ДИ, то присутствует большая вероятность того, что исследование может быть классифицировано как выброс. На рис. 3 отличающиеся исследования отмечены цветом на гистограмме, было обнаружено 2 выброса. В объединенный ДИ не попадают авторы J. Yu et al. (2020) [18] и S. Venugopal et al. (2022) [19]. Важно отметить, что потенциальные отмеченные выбросы распределены довольно равномерно. Таким образом, нет четких свидетельств о предвзятости публикаций. Вертикальная линия на графике обозначает суммарное значение эффекта.

Предвзятость публикации существует, когда на вероятность публикации исследования влияют его результаты [23]. Эффекты исследований проверяются с помощью воронкообразной диаграммы (Funnel Plot), которая показывает рассеяние наблюдаемых размеров эффекта исследований по 0X в сравнении с показателем их стандартной ошибки по 0Y. Обычно 0Y на таких графиках инвертирована и «более высокие» значения по 0Y представляют

более низкие стандартные ошибки. Когда предвзятости публикации нет, точечные значения на графике должны образовывать примерно симметричную перевернутую воронку. Исследования в верхней части графика (с низкими стандартными ошибками) должны располагаться близко друг к другу и недалеко от линии размера объединенного эффекта. В нижней части графика с увеличением стандартных ошибок воронка «раскрывается», и ожидается, что размеры эффекта будут сильнее разбегаться влево и вправо от объединенного эффекта.

В случае предвзятости публикаций воронкообразная диаграмма будет асимметричной. Представленная на рис. 4 диаграмма указывает на присутствие асимметрии в распределении размеров эффекта, числами обозначены порядковые номера публикаций из таблицы. Исследования авторов K. H. Metzeler et al. (2015) [13], J. Yu et al. (2020) [18] и S. Venugopal et al. (2022) [19] выходят за рамки воронкообразной формы. Причины выбросов J. Yu et al. и S. Venugopal et al. были рассмотрены выше. Можно отметить, что воронкообразная диаграмма визуальнo отображает отсутствие очевидной предвзятости публикаций среди исследований.

Выводы из таких диаграмм всегда несколько субъективны, поэтому проводится количественная оценка наличия асимметрии с помощью регрессионного теста Эггера [24], основанного на линейной регрессионной модели. Результат теста Эггера $3,552 > 0$ ($t = 1,87$) указывает на асимметрию воронкообразной диаграммы. Таким образом, выводы о включении в мета-анализ исследований, проведенных на небольшой выборке, принимаются во внимание. Отсутствие предвзятости публикаций и отсутствие систематической ошибки публикаций подтверждает p -значение = 0,098 ($> 0,05$).

На рис. 5 представлена диаграмма, отображающая статистическую значимость отображенных исследований по общей выживаемости. По 0X отображаются p -значения для каждого исследования (p -value). По 0Y отображаются порядковые номера исследований (index). Вертикальными линиями показаны p -значение = 0,05 и p -значение = 0,001.

По результатам p -значений следует отметить, что статистически значимые результаты выживаемости (p -значение $< 0,05$) получены авторами Е. В. Белоцерковской и др. (2021) [12], А. И. Кашлакова и др. (2020) [8], К. Sakamoto et al. (2019) [16], К. H. Metzeler et al. (2016) [13] для пациентов моложе 60 лет. Остальные результаты исследований являются статистически незначимыми, то есть не наблюдается видимое различие между пациентами, имеющими мутации, и пациентами без мутаций в гене *RUNX1*.

Следует отметить, что статистически незначимые результаты имеют свои особенности. Например, в исследовании J. Yu et al. были проанализированы данные молодых и пожилых людей с ОМЛ. Подтверждено, что частота мутаций молекулярных генов при постановке диагноза была значительно выше у пожи-

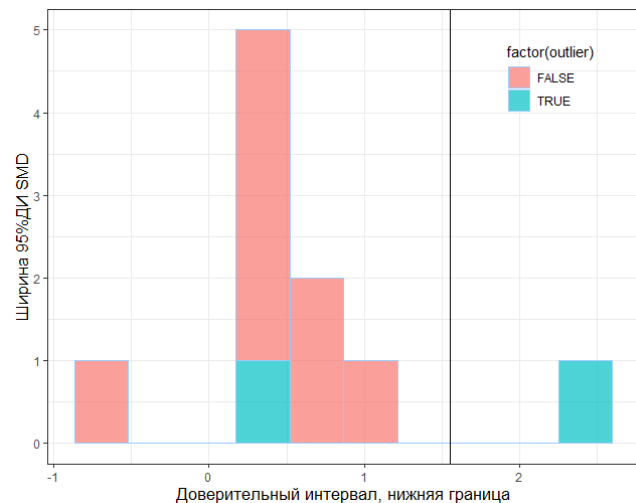


Рис. 3. Гистограмма фильтрации исследований, не попадающих в объединенный ДИ

Fig. 3. Histogram of filtration of studies that don't fall within the combined CI

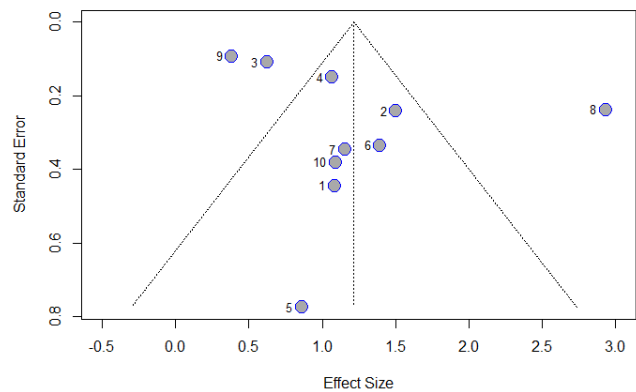


Рис. 4. Воронкообразная диаграмма наблюдаемых размеров эффекта исследований

Fig. 4. Funnel plot SMD of included studies

лых пациентов, чем у молодых (p -значение = 0,034), но не было выявлено статистической значимости (p -значение = 0,61) в достижении большей выживаемости молодых пациентов по сравнению с пожилыми. В исследовании J. Liu et al. пациенты wt*RUNX1* имели выживаемость 0 % и это характеризует несовершенство клинической программы. N. Jahn et al. (2022) учитывали мутации *RUNX1* совместно с мутациями *FLT3* [14]. Z. Cheng et al. (2018) отметили, что слабо дифференцированный ОМЛ может иметь отчетливый мутационный паттерн и в проведенном исследовании было обнаружено, что *FLT3-ITD*, *NPM1*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *RUNX1* и *TET2* были мутированы более чем у 10 % всех пациентов с *FLT3-ITD* [17]. Результаты исследования S. Venugopal et al. (2022) могут быть связаны с выявленной взаимосвязью между статусом мутаций *RUNX1* и лечением (p -значение = 0,003), как показал проведенный многомерный анализ, но наличие мутаций может не оказывать влияния на клинические исходы (p -значение = 0,12) [19]. У А. И. Кашлаковой и др. (2020) [8] более 50 % пациентов имели мутацию в гене *RUNX1*,

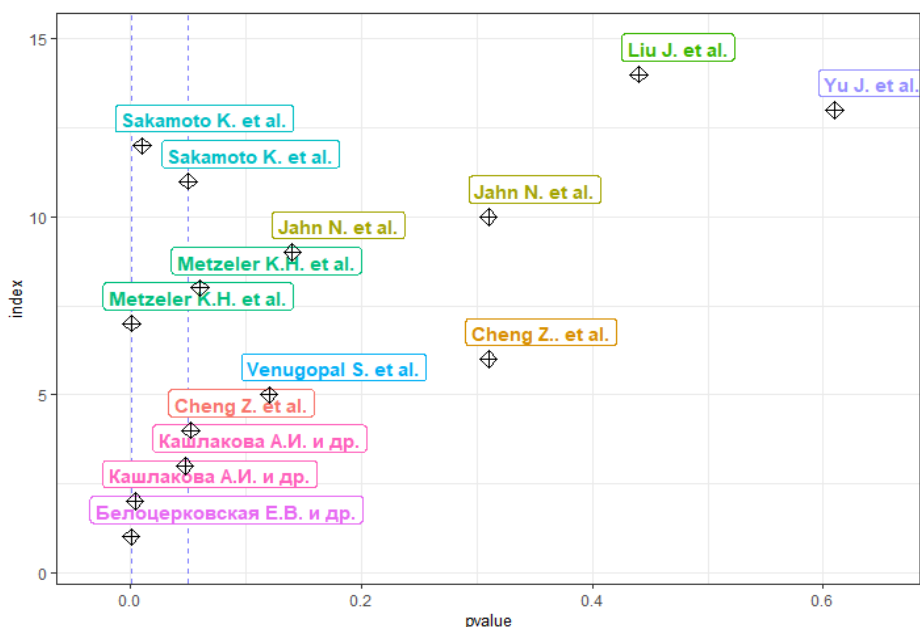


Рис. 5. Диаграмма статистической значимости исследований по OS

Fig. 5. Diagram of the statistical significance of studies on OS

что может быть объяснено либо селекцией пациентов, либо включением не только missense мутаций, но и мутаций неизвестного значения. Низкая статистическая значимость, полученная коллективом авторов с А. И. Кашлаковой (2020) [8], может быть связана с тем, что всего 7 пациентов старше 60 лет имели мутацию в *RUNX1*. К. Н. Metzeler et al. (2016) [13] определили, что статус мутации *RUNX1* связан с возрастной группой (p -значение = 0,015). Авторы выявили ассоциацию *SRSF2* с *RUNX1* и *IDH2* связанную с ОМЛ, а также отметили более продолжительную OS у пациентов старше 60 лет.

Представленные результаты систематического обзора из 579 источников и мета-анализа 10 отобранных публикаций показали, что мутации гена *RUNX1* оказывали влияние на исходы при OS и RFS. Обобщенный интервал прогнозирования свидетельствует о том, что в последующих исследованиях могут быть получены различные эффекты, в том числе нельзя исключать отсутствие неблагоприятного прогноза. Высоко значимые результаты представлены коллективами авторов А. И. Кашлаковой [8] и К. Н. Metzeler [13]. В статье А. И. Кашлаковой и др. оценивалась частота мутаций в 14 генах, имеющих прогностическую значимость при ОМЛ. Мутации гена *DNMT3* были выявлены у 20 % больных, мутации гена *TP53* — у 9 % больных, *RUNX1* — у 8 %, *IDH1/IDH2* — у 21 %. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения мутационного профиля ОМЛ с большим объемом выборки. К. Н. Metzeler et al. идентифицировали в общей сложности 2395 мутаций в 59 различных генах. Пациенты в возрасте старше 60 лет, составляющие 43 % всей когорты, чаще имели мутации в *RUNX1*, *TET2*, *IDH2*, *SRSF2*, *TP53*, *BCOR* и *SF3B1*, реже имели мутации в

WT1 по сравнению с теми, кто моложе 60 лет. Был определен набор из 8 генетических изменений, которые в совокупности встречаются у большинства пациентов (больше 75 %) с ОМЛ. Обнаружено, что мутации *NPM1* в отсутствие *FLT3-ITD* и биаллельные мутации *CEBPA* связаны с благоприятной OS, а у пациентов с мутациями *TP53* имели более короткую OS независимо от возраста. Мутации *DNMT3A* и *RUNX1* были связаны с более короткой OS только у пациентов моложе 60 лет [13]. К. Sakamoto et al. (2019) [16] провели ретроспективный анализ 100 *RUNX1* положительных детей с ОМЛ. Выявлен фактор риска экзон *KITHR* = 4,27 (1,06 – 17,1), p -значение <0,05.

В исследовании Т. Herold et al. (2014) [15] метод оценки выживаемости с помощью построения кривой Каплана — Мейера не может быть применен ввиду недостаточного объема выборки данных, полученных менее чем от 30 пациентов.

Выпадение отдельных исследований из общих результатов на воронкообразной диаграмме можно объединить по следующим критериям: 1) показано положительное влияние терапии на общий исход заболевания, при этом наличие мутаций не может считаться неблагоприятным фактором риска; 2) предоставлена информация о паттернах генных мутаций, во всех исследованиях можно выделить сопутствующие мутации, такие как *TET2* и *ASXL1*; 3) возрастной диапазон составлял от 16 до 92 лет; 4) исследования проводились с разделением на возрастные группы (молодые пациенты, возраст <60 лет, и пожилые пациенты, возраст >60 лет). С возрастом частота мутаций возрастает, но статистическая значимость не была достигнута (p -значение = 0,216). С большой вероятностью пожилые пациенты были носителями изменений

в гене *RUNX1*; 4) отношение $mRUNX1 / RUNX1$ для исследований К. Н. Metzeler et al. (2016) [13], J. Yu (2020) et al. [18], S. Venugopal et al. (2022) [19] составила 0,15; 0,14 и 0,15 соответственно.

Аналогичный настоящему исследованию мета-анализ был проведен в 2018 г. в Тегеранском университете медицинских наук. Авторы M. Jalili et al. (2018) [3] изучали прогностическую ценность мутаций гена *RUNX1* для пациентов с ОМЛ по работам, опубликованным до февраля 2017 г. Поисковый запрос проводился по библиотекам Medline, PubMed, EMBASE, CENTRA и Scopus. В систематический обзор были включены 4 публикации, сообщающие о прогностической ценности мутаций в гене *RUNX1* у пациентов с ОМЛ. Полученные исследователями результаты подтвердили клиническое значение изучаемых мутаций в развитии и прогрессировании случаев ОМЛ. Объединенные коэффициенты риска для OS и RFS составили 1,55 (95 % ДИ: (1,11; 2,15), p – значение = 0,01) и 1,76 (95 % ДИ: (1,24; 2,52); p – значение = 0,002) соответственно для пациентов, имеющих мутации в гене *RUNX1*.

Проведенный авторами мета-анализ позволил подтвердить прогностическую значимость мутаций, поскольку выявил статистическую ассоциацию между прогностическим влиянием мутаций в гене *RUNX1* и общей выживаемостью (OS) у пациентов с ОМЛ. Результаты мета-анализа показали, что:

- 1) мутации в гене *RUNX1* точно определены и все включенные исследования являются исследованиями влияния мутаций на выживаемость пациентов;
- 2) показатели размера эффекта в исследованиях сопоставимы;
- 3) обобщение результатов влияния мутаций из отобранных исследований возможно;
- 4) все исследования являются методологически обоснованными, измерения в исследованиях были достоверны и надежны, данные собраны из вероятностной выборки определенной совокупности.

Статистический анализ позволяет оценить выживаемость больших групп пациентов, но не позволяет предсказать прогноз течения заболевания и точную продолжительность жизни пациента. Статистические данные дают врачам полезную информацию для выбора наиболее подходящего метода лечения, но являются лишь одним из факторов, которые необходимо учитывать при разработке плана лечения. На основании выявления мутаций в гене *RUNX1* может быть разработан потенциально лучший терапевтический план для лечения ОМЛ. Мутации ассоциированы с фактором выживаемости в когортных исследованиях, однако их выявление не имеет в настоящее время прогностической значимости для отдельного больного. Исследователи [12, 15, 17, 18, 20] подтверждают, что для решающего заключения необходимо исследовать относительно большие когорты пациентов.

Благодарности

Авторы выражают признательность научному руководителю *Артему Валерьевичу Тишкову*, канд. физ.-мат. наук, зав. кафедрой физики, математики и информатики за значимые замечания и советы при проведении исследования и оформлении статьи. Авторы выражают признательность *Ильдару Мунеровичу Бархатову*, ведущему научному сотруднику отдела клинической онкологии, заведующему лабораторией трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой за сотрудничество, значимые замечания и советы при подготовке результатов научного исследования к публикации.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to the scientific supervisor *Artem V. Tishkov*, Ph. D. of Physico-mathematical Sciences, Docent, Head of the Department of Physics, Mathematics and Informatics for significant comments and advices in conducting research and formatting the article. The authors would like to express their gratitude to *Ildar M. Barkhatov*, leading research fellow of the Department of Clinical Oncology, Head of the Laboratory of Transplantation and Molecular Hematology of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation for cooperation, significant comments and advice in preparing the results of scientific research for publication.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tuo Z., Zhang Y., Wang X., Dai S., Liu K. et al. *RUNX1* is a promising prognostic biomarker and related to immune infiltrates of cancer-associated fibroblasts in human cancers // *BioMed Central Cancer*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 523. DOI:10.1186/s12885-022-09632-y.
2. Yu J., Li Y., Zhang D., Jiang D., Wan, D., Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia // *Experimental Hematology & Oncology*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 4. DOI: 10.1186/s40164-020-00161-7.
3. Jalili M., Yaghmaie M., Ahmadvand M., Alimoghaddam K., Mousavi S. A. et al. Prognostic value of *RUNX1* mutations in AML: a meta-analysis // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 325–329. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.325.
4. Tang J. L., Hou H. A., Chen C. Y., Liu C. Y., Chou W. C. et al. *AML1/RUNX1* mutations in 470 adult patients with de novo

acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations // *Blood*. 2009;114(26):5352–5361. DOI: 10.1182/blood-2009-05-223784.

5. Greif P. A., Konstandin N. P., Metzeler K. H., Herold T., Pasalic Z. et al. RUNX1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are associated with poor prognosis and up-regulation of lymphoid genes // *Haematologica*. 2012;97(12):1909–1915. DOI: 10.3324/haematol.2012.064667.

6. Gaidzik V. I., Bullinger L., Schlenk R. F., Zimmermann A. S., Röck J. et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29, № 10. – P. 1364–1372. DOI: 10/1200/jco.2010.30.7926.

7. Мотыко Е. В., Блау О. В., Полушкина Л. Б., Мартыненко Л. С., Бакай М. П. и др. Молекулярно-генетический профиль 620 пациентов с острыми миелоидными лейкозами, оценка влияния мутаций на прогноз // *Вестник гематологии*. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 18–25.

8. Кашлакова А. И., Паровичникова Е. Н., Бидерман Б. В., Сидорова Ю. В., Чабеева Ю. А. и др. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения // *Гематология и трансфузиология*. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 444–459. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459.

9. Малыгина О. Г., Макарова А. А., Усынина А. А. Методология систематического обзора на примере выявления связи микробиоты кишечника и неврологического развития ребенка // *Современные проблемы науки и образования*. – 2022. – Т. 2. – С. 88–88. DOI: 10.17513/spno.31575.

10. Page M. J., Moher D., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n160. DOI: 10.1136/bmj.n160.

11. Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.

12. Белоцерковская Е. В., Зайкова Е. К., Петухов А. В., Демидов О. Н., Левчук К. А. и др. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 и их сочетания с мутациями FLT3, NPM1, RUNX1 у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. Клиническая онкогематология // *Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 13–21. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21

13. Metzeler K. H., Herold T., Rothenberg-Thurley M., Amler S., Sauerland M. C. et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia // *Blood*. – 2016. – Vol. 128, № 5. – P. 686–698. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.

14. Jahn N., Jahn E., Saadati M., Bullinger L., Larson R. A. et al. Genomic landscape of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated within the CALGB 10603/RATIFY trial // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36, № 9. – P. 2218–2227. DOI: 10.1038/s41375-022-01650-w.

15. Herold T., Metzeler K. H., Vosberg S., Hartmann L., Röllig C. et al. Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 8. – P. 1304–1311. DOI: 10.1182/blood-2013-12-540716.

16. Sakamoto K., Shiba N., Deguchi T., Kiyokawa N., Hashii Y. et al. Negative CD19 expression is associated with inferior relapse-free survival in children with RUNX1-RUNX1T1 – positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study // *British Journal of Haematology*. – 2019. – Vol. 187, № 3. – P. 372–376. DOI: 10.1111/bjh.16080.

17. Cheng Z., Dai Y., Pang Y., Jiao Y., Zhao H. et al. Clinical and biological implications of mutational spectrum in acute myeloid leukemia of FAB subtypes M0 and M1 // *Cellular Physiology Biochemistry*. – 2018. – Vol. 47, № 5. – P. 1853–1861. DOI: 10.1159/000491065.

18. Yu J., Li Y., Li T., Li Y., Xing H. et al. Gene mutational analysis by NGS and its clinical significance in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia // *Experimental Hematology & Oncology*. – 2020. – Vol. 9. – P. 2. DOI: 10.1186/s40164-019-0158-5.

19. Venugopal S., DiNardo C. D., Loghavi S., Qiao W., Ravandi F. et al. Differential prognostic impact of RUNX1 mutations according to frontline therapy in patients with acute myeloid leukemia // *American Journal of Hematology*. – 2022. – Vol. 97, № 12. – P. 1560–1567. DOI: 10.1002/ajh.26724.

20. Liu J., Han W., Cai X., Wang Z., Cao L. et al. Molecular genetic and clinical characterization of acute myeloid leukemia with trisomy 8 as the sole chromosome abnormality // *Hematology*. – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 565–574. DOI: 10.1080/16078454.2022.2071799.

21. Hopkins W. G. A new view of statistics. – Victoria University, Melbourne (Australia), 2013. URL: <http://www.sportsci.org/resource/stats/> (accessed: 10.10.23).

22. Harrer M., Cuijpers P., Furukawa T. A., Ebert D. D. Doing meta-analysis with R: a hands-on guide (1st ed.). – New York: Chapman & Hall/CRC, 2021. – 500 p. DOI: 10.1201/9781003107347.

23. Rothstein H. R., Sutton A. J., Borenstein M. Publication bias in meta-analysis (1st ed.). – New York: John Wiley & Sons, 2005. DOI: 10.1002/0470870168.

24. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *BMJ*. – 1997. – Vol. 315, № 7109. – P. 629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.

REFERENCES

1. Tuo Z., Zhang Y., Wang X., Dai S., Liu K. et al. RUNX1 is a promising prognostic biomarker and related to immune infiltrates of cancer-associated fibroblasts in human cancers // *BioMed Central Cancer*. 2022;22(1):523. DOI: 10.1186/s12885-022-09632-y.

2. Yu J., Li Y., Zhang D., Jiang D., Wan, D., Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia // *Experimental Hematology & Oncology*. 2020;9(1):4. DOI: 10.1186/s40164-020-00161-7.

3. Jalili M., Yaghmaie M., Ahmadvand M., Alimoghaddam K., Mousavi S. A. et al. Prognostic value of RUNX1 mutations in AML: a meta-analysis // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018;19(2):325–329. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.325.

4. Tang J. L., Hou H. A., Chen C. Y., Liu C. Y., Chou W. C. et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations // *Blood*. 2009;114(26):5352–5361. DOI: 10.1182/blood-2009-05-223784.

5. Greif P. A., Konstandin N. P., Metzeler K. H., Herold T., Pasalic Z. et al. RUNX1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are associated with poor prognosis and up-regulation of lymphoid genes // *Haematologica*. 2012;97(12):1909–1915. DOI: 10.3324/haematol.2012.064667.

6. Gaidzik V. I., Bullinger L., Schlenk R. F., Zimmermann A. S., Röck J. et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group // *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1364–1372. DOI: 10/1200/jco.2010.30.7926.

7. Motyko E. V., Blau O. V., Polushkina L. B., Martynenko L. S., Bakaj M. P. et al. Molecular genetic profile of 620 patients with acute myeloid leukemia, assessment of the im-

pect of mutations on prognosis // *Bulletin of Hematology*. 2021;17(2):18–25. (In Russ.).

8. Kashlakova A. I., Parovichnikova E. N., Biderman B. V., Sidorova Yu. V., Chabaeva Yu. A. et al. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia // *Hematology and transfusiology*. 2020;65(4):444–459. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459.

9. Malygina O. G., Makarova A. A., Usynina A. A. The gut microbiota and infant's neurodevelopment: an example of systematic review methodology application // *Modern problems of science and education*. 2022;(2):88–88. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.31575.

10. Page M. J., Moher D., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews // *BMJ*. 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160.

11. Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.

12. Belocerovskaja E. V., Zajkova E. K., Petuhov A. V., Demidov O. N., Levchuk K. A. et al. Identification of mutations in IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 genes of genome epigenetic regulation and their co-occurrence with FLT3, NPM1, RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia // *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2021;14(1):13–21. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21.

13. Metzeler K. H., Herold T., Rothenberg-Thurley M., Amler S., Sauerland M. C. et al. AMLCG Study Group. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia // *Blood*. 2016;128(5):686–698. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.

14. Jahn N., Jahn E., Saadati M., Bullinger L., Larson R. A. et al. Genomic landscape of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated within the CALGB 10603/RATIFY trial // *Leukemia*. 2022;36(9):2218–2227. DOI: 10.1038/s41375-022-01650-w.

15. Herold T., Metzeler K. H., Vosberg S., Hartmann L., Röhl C. et al. Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceo-

some genes and poor prognosis // *Blood*. 2014;124(8):1304–1311. DOI: 10.1182/blood-2013-12-540716.

16. Sakamoto K., Shiba N., Deguchi T., Kiyokawa N., Hashii Y. et al. Negative CD19 expression is associated with inferior relapse-free survival in children with RUNX1-RUNX1T1 – positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study // *British Journal of Haematology*. 2019;187(3):372–376. DOI: 10.1111/bjh.16080.

17. Cheng Z., Dai Y., Pang Y., Jiao Y., Zhao H. et al. Clinical and biological implications of mutational spectrum in acute myeloid leukemia of FAB subtypes M0 and M1 // *Cellular Physiology Biochemistry*. 2018;47(5):1853–1861. DOI: 10.1159/000491065.

18. Yu J., Li Y., Li T., Li Y., Xing H. et al. Gene mutation analysis by NGS and its clinical significance in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia // *Experimental Hematology & Oncology*. 2020;9:2. DOI: 10.1186/s40164-019-0158-5.

19. Venugopal S., DiNardo C. D., Loghavi S., Qiao W., Ravandi F. et al. Differential prognostic impact of RUNX1 mutations according to frontline therapy in patients with acute myeloid leukemia // *American Journal of Hematology*. 2022;97(12):1560–1567. DOI: 10.1002/ajh.26724.

20. Liu J., Han W., Cai X., Wang Z., Cao L. et al. Molecular genetic and clinical characterization of acute myeloid leukemia with trisomy 8 as the sole chromosome abnormality // *Hematology*. 2022;27(1):565–574. DOI: 10.1080/16078454.2022.2071799.

21. Hopkins W. G. A new view of statistics. Victoria University, Melbourne (Australia), 2013. URL: <http://www.sportsci.org/resource/stats/> (accessed: 10.10.23).

22. Harrer M., Cuijpers P., Furukawa T. A., Ebert D. D. doing meta-analysis with R: a hands-on guide (1st ed.). New York, Chapman & Hall/CRC, 2021:500. DOI: 10.1201/9781003107347.

23. Rothstein H. R., Sutton A. J., Borenstein M. Publication bias in meta-analysis (1st ed.). New York, John Wiley & Sons, 2005. DOI: 10.1002/0470870168.

24. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *BMJ*. 1997;315(7109):629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.

Информация об авторах

Никонорова Маргарита Леонидовна, кандидат педагогических наук, доцент кафедры физики, математики и информатики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4770-4932; **Кац Леонид Кириллович**, студент 3 курса лечебного факультета, лаборант кафедры физики, математики и информатики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0434-0742.

Information about authors

Nikonorova Margarita L., Dr. of Sci. (Pedagogic), Associate Professor of the Department of Physics, Mathematics and Informatics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4770-4932; **Kats Leonid K.**, 3rd year Student, Laboratory Assistant of the Department of Physics, Mathematics and Informatics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0434-0742.